

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年4月18日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/30903 A1

(51) 国際特許分類: C07D 215/14, C07B 57/00,
G01N 30/48, B01D 15/08 // A61K 31/47

[JP/JP]; 〒305-0047 茨城県つくば市千現一丁目14-14
Ibaraki(JP). 村角公一 (MURAZUMI, Koichi) [JP/JP]; 〒
671-1251 兵庫県姫路市網干区塙内北町564-16 Hyogo
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09000

(74) 代理人: 福村直樹 (FUKUMURA, Naoki); 〒160-0023
東京都新宿区西新宿七丁目18番5号 中央第7西新宿
ビル401号室 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001年10月12日 (12.10.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:
— 國際調査報告書

/統葉有/

(30) 優先権データ:
特願 2000-314245
2000年10月13日 (13.10.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) [JP/JP]; 〒590-8501 大阪府堺市鉄砲町1番地 Osaka (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大西 敦 (ONISHI, Atsushi) [JP/JP]. 橘 浩三 (TACHIBANA, Kozo)

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE ETHYL (3R,5S,6E)-7-[2-CYCLOPROPYL-4-(4-FLUOROPHENYL)QUINOLIN-3-YL]-3,5-DIHYDROXY-6-HEPTENOATE

(54) 発明の名称: 光学活性な (3R, 5S, 6E) -7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法

(57) Abstract: A process for producing an optically active isomer of ethyl 7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate which comprises optically resolving, at a high efficiency, a mixture of optical isomers of the compound, characterized in that a packing comprising a support and cellulose tris(4-chlorophenylcarbamate) deposited thereon in a specific proportion is used to chromatographically isolate the target isomer under such conditions as to result in a specific retention volume.

(57) 要約:

本発明の目的は、7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの光学異性体混合物を生産性良く光学分割して光学活性な前記化合物を製造する方法を提供することであり、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を特定の割合で担体に担持してなる充填剤を使用し、特定の保持容量比となる条件でクロマト分取を行うことを特徴とする。

WO 02/30903 A1

WO 02/30903 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCT gazetteの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

光学活性な (3R, 5S, 6E) -7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法

技術分野

本発明は光学活性な (3R, 5S, 6E) -7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法に関する。本発明は、特に高脂血症や動脈硬化症等の予防、治療に有効な、ピス { (3R, 5S, 6E) -7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸} 一カルシウムの中間体である、光学活性な (3R, 5S, 6E) -7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルを生産性良く製造するとのできる光学活性な (3R, 5S, 6E) -7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法に関する。

背景技術

よく知られているように、化学的には同じ化合物であっても、その光学活性体は、通常、生体に対する作用を異にする。したがって、医薬、製薬、生化学関連産業などの分野においては、単位当たりの薬効向上や副作用による薬害の防止を目的として光学的に純粋な化合物を調製することが極めて重要な課題になってきている。

光学活性なスタチン系化合物は高脂血症および動脈硬化症等の予防および治療に非常に有効であり、例えばW095/23125号公報には光学活性なスタチン系化合物を工業的に得る方法が開示されている。

しかし、従来用いられていた光学分割用充填剤の担持量は10～20質量%であつたために生産性が低く、より一層分取生産性の優れた光学活性なスタチン系化合物製造方法が強く望まれていた。

本発明は上記事情に基づいてなされたものである。すなわち本発明の目的は、光学活性なスタチン系化合物、特に光学活性な(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルを、より一層おおきな分取生産性をもつて、製造することのできる方法を提供することにある。

発明の開示

前記課題を解決するための本発明の手段は、7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの光学異性体混合物を、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を担体に、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)と担体との合計質量に対して少なくとも23質量%の割合で担持させてなる液体クロマトグラフィー用充填剤を使用する擬似移動床式クロマトグラフィーにより、以下の式により算出される保持容量比 $k1'$ および／または $k2'$ の値が少なくとも1となる条件で、分離することを特徴とする光学活性な(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法である。

$$k1' = (v1 - v0) / v0$$

$$k2' = (v2 - v0) / v0$$

(ただし、 $v1$ および $v2$ は各光学異性体の溶質成分の保持容量を表し、 $v0$ はデッドボリュームを表す。)

図面の簡単な説明

図1はこの発明を実施する擬似移動床式クロマト分離装置の一例を示す説明図である。図1において、1～12は単位カラム、13は溶離液供給ライン、14はエクストラクト抜き出しライン、15は光学異性体混合溶液供給ライン、16はラフィネート抜き出しライン、17はリサイクルライン、18は循環ポンプを、それぞれ示す。図2においても同様である。

図2はこの発明を実施する擬似移動床式クロマト分離装置の他の例を示す説明図である。

図3は実施例1で得られたクロマトグラムである。

図4は実施例2で得られたクロマトグラムである。

図5は比較例1で得られたクロマトグラムである。

図6は比較例2で得られたクロマトグラムである。

図7は比較例3で得られたクロマトグラムである。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明における実施の形態について詳細に説明する。

本発明の方法においては液体クロマトグラフィー用充填剤として、担体にセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を特定の割合で担持してなる特別な充填剤を使用する。

このセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)におけるセルロースの数平均重合度(1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数)は5以上、好ましくは10以上である。一方、特に上限はないが、1,000以下であるのが取り扱いの容易さにおいて好ましく、特に好ましくは500以下である。したがって、セルロースの好ましい数平均重合度を敢えて挙げるとすると、それは、5～1,000、好ましくは10～500である。

本発明において、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)における4-クロロフェニルカルバメートの導入率は、通常10%～100%であり、好ましくは30%～100%であり、更に好ましくは80%～100%である。前記導入率が10%未満であると、光学分割能力をほとんど示さないことが多いので好ましくない。また、前記導入率が30%未満であると、光学分割しようとする光学異性体混合物、すなわち、互いに光学異性体の関係にある光学活性化合物の混合物の種類、濃度によっては分離が不十分になることがあるので好ましくない。前記導入率が80%を超えると、特に光学異性体の分離能に優れた粒子を得ることができるので好ましい。前記置換基の導入率は、例えば、置換基導入の前後における炭素、水素、および窒素の変化を元素分析により調べることによって求めることができる。

本発明における担体としては、多孔質有機担体および多孔質無機担体があげられ、好ましいのは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、およびポリアクリレート等からなる群から選択される高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、珪酸塩、およびヒドロキシアパタイトなどである。特に好ましい担体はシリカゲルである。シリカゲルの粒径は0.1 μmから10 mm、好ましくは1 μm～300 μmであり、平均孔径は10 Å～100 μm、好ましくは50 Å～50,000 Åである。表面は残存シラノールの影響を排除するために表面処理が施されていることが望ましいが、全く表面処理が施されていなくても問題無い。

担体上へのセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)の担持量は、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)と担体との合計質量に対して少なくとも23質量%が好ましいが、生産性の点から少なくとも27質量%がより好ましく、特に27～60質量%が好ましい。担持量の上限は特にならないが、担持量が60質量%を超えると段数の減少による分離効率の低下が起こるため

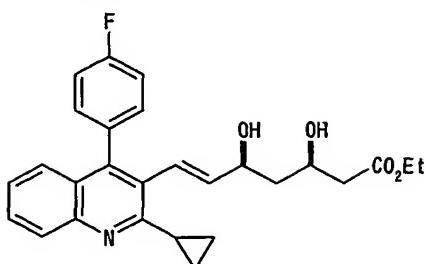
好ましくない。

本発明における液体クロマトグラフィー用充填剤は、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を直接担体に化学結合する方法、およびセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を含有する溶液を担体に塗布してから溶剤を留去する方法のいずれかの方法によっても得られる。このとき、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)の溶解に使用される溶剤は、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を溶解させることができるものであれば、通常使用されている有機溶剤のいかなるものでも良い。

さらに担体と塗布されたセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)との間の化学結合、担体上のセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)同士の化学結合、および第三成分を使用した化学結合、担体上の多糖誘導体への光照射、 γ 線などの放射線照射、マイクロ波などの電磁波照射による反応、ラジカル開始剤などによるラジカル発生による反応等によるさらなる化学結合を形成させることで、多糖誘導体の担体上のさらなる強固な固定化を図ってもよい。

本発明により製造される光学活性化合物としては、下記式(I)で示される(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルが挙げられる。

[化 1]



..... (I)

本発明における製造方法においては、前記 7- [2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル] - 3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの光学異性体混合物を、超臨界流体あるいは一般の溶剤を移動相とした擬似移動床クロマトグラフィーを用いて光学分割するのであるが、特に通常の溶剤を移動相に用いる擬似移動床式液体クロマトグラフィー法を採用するのが好ましい。次に擬似移動床クロマトグラフィーを用いた分離の一例を示すが、本発明においてはこの方法のみに限らず、例えばW000/25885号公報に開示されているように、運転の最適化のためにサイクル時間などの条件は任意に設定してもよい。

擬似移動床クロマトグラフィーによる吸着分離は、基本的操作として次に示す吸着操作、濃縮操作、脱着操作および脱離回収操作が連続的に循環して実施される。

(1) 吸着操作

光学異性体混合物が充填剤と接触し、吸着されやすい光学異性体（強吸着成分）が吸着され、吸着されにくい他の光学異性体（弱吸着成分）がラフィネート流れとして脱離液とともに回収される。

(2) 濃縮操作

強吸着成分を吸着した充填剤は後で述べるエクストラクトの一部と接触させられ、充填剤上に残存している弱吸着成分が追い出され、強吸着成分が濃縮される。

(3) 脱着操作

濃縮された強吸着成分を含む充填剤は脱離液と接触させられ、強吸着成分が充填剤から追い出され、脱離液を伴ってエクストラクト流れとして回収される。

(4) 脱離液回収操作

実質的に脱離液のみを吸着した充填剤は、ラフィネット流れの一部と接触し、充填剤に含まれる脱離液の一部が脱離液回収流れとして回収される。

以下、図面に基づいて本発明における方法を説明する。図1は、本発明で使用する擬似移動床の一例を示す模式図であり、図2は本発明で使用する擬似移動床の別の例を示す模式図である。

図1においては擬似移動床の主要部である充填床の内部は12個の単位充填床に区分されており、図2においては8個の単位充填床に区別されているが、それらの数や大きさは光学活性化合物を含有する液の組成、流量、圧損、装置の大きさなどの要因によって決まるものであり、限定されるものではない。

図1において1～12は充填剤の入った室（吸着室）であり、相互に連結されている。13は脱離液供給ライン、14はエクストラクト抜き出しライン、15は光学異性体混合溶液供給ライン、16はラフィネット抜き出しライン、17はリサイクルライン、18はポンプを示す。

図1で示した吸着室1～12と各ライン13～16の配置の状態では、吸着室1～3で脱着操作、吸着室4～6で濃縮操作、吸着室7～9で吸着操作、吸着室

10～12で脱離液回収操作がそれぞれ行われている。このような擬似移動床では、一定時間間隔ごとにバルブ操作により各供給液および抜き出しラインを液流れ方向に吸着室1室分だけそれぞれ移動させる。したがって、次の吸着室の配置状態では、吸着室2～4で脱着操作、吸着室5～7で濃縮操作、吸着室8～10で吸着操作、吸着室11～1で脱離液回収操作がそれぞれ行われるようになる。このような操作を順次行うことによって光学異性体の混合物の分離処理が連続的に効率よく達成される。

また、図2に示した吸着室1～8と各ライン13～16の配置の状態では、吸着室1で脱離液回収操作、吸着室2～5で吸着操作、吸着室6～7で濃縮操作、吸着室8で脱着操作がそれぞれ行われている。このような擬似移動床では、一定時間間隔ごとにバルブ操作により各供給液および抜き出しラインを液流れ方向に吸着室1室分だけそれぞれ移動させる。従って、次の吸着室の配置状態では、吸着室2で脱着操作、吸着室3～6で濃縮操作、吸着室7～8で吸着操作、吸着室1で脱離液回収操作がそれぞれ行われるようになる。このような操作を順次行うことによって光学異性体の混合物の分離処理が連続的に効率よく達成される。

本発明における擬似移動床式クロマトグラフィーにおいて、各光学異性体の保持容量比k_{1'}および／またはk_{2'}が1以上となる条件でクロマト分取を行うことが好ましい。ここでいうk_{1'}およびk_{2'}は下式で算出される保持容量比である。

$$k_{1'} = (v_1 - v_0) / v_0$$

$$k_{2'} = (v_2 - v_0) / v_0$$

このとき、v₁およびv₂は各異性体の溶出成分の保持容量、v₀はデッドボリュームを表す。

全ての保持容量比k_{1'}およびk_{2'}が1未満の場合は、生産性が下がるので好ましくない。保持容量比k_{1'}およびk_{2'}は、少なくとも1つが1以上であることが好ましいが、k_{1'}およびk_{2'}のいずれもが1以上であるのが生産性向上の点からより好ましい

(実施例)

(合成例1)

担持量24質量%であるセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)担持充填剤からなるHPLCカラムの作製

①シリカゲル表面処理。

多孔質シリカゲル(粒径20μm、平均細孔径1,300Å)を公知の方法により、3-アミノプロピルトリエトキシシランと反応させることによりアミノプロピルシラン処理(APS処理)を施した。得られたAPS処理シリカゲルを3,5-ジメチルフェニルイソシアネートと反応することでカルバモイル表面処理が施されたシリカゲルを得た。

②セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)の合成

窒素雰囲気下、セルロース100gを乾燥ピリジン3.8L中、4-クロロフェニルイソシアネート714.1g(2.5当量)とピリジン還流温度下、60時間加熱攪拌を行った後、2-プロパノール40Lに注ぎ込んだ。析出した固体はグラスフィルターで濾取し、2-プロパノールで数回の洗浄後、真空乾燥(80°C、15時間)を行った。その結果、若干黄色がかった白色固体287g(75%)が得られた。

③担持量24質量%であるセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)のシリケル担持充填剤の作製

上記②で得たセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)120gをアセトン600mLに溶解させ、このポリマードープの半量を均一に①のシリカゲル380gに塗布した。塗布後、40°Cおよび40kPaの条件下で45分間かけてアセトンを減圧留去した。さらにポリマードープの残り半量を均一にシリ

カゲルに塗布し、同様の条件で減圧留去を行うことで目的の24質量%の担持量をもったセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)担持型充填剤を得た。

④作製充填剤からのHPLC用充填カラム作製

上記③で作製したセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)担持型充填剤を、長さ25cmおよび内径0.46cmのステンレス製カラムに、スラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

(合成例2)

担持量30質量%であるセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)担持充填剤からなるHPLCカラムの作製

①シリカゲル表面処理

合成例1の①と同じ方法によって表面処理を行った。

②セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)の合成

合成例1の②と同じ方法によってセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を合成した。

③担持量30質量%であるセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)のシリゲル担持充填剤の作製

上記②で得たセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)150gをアセトン800mLに溶解させ、このポリマードープを均一に①のシリカゲル350gに塗布した。塗布後、40℃および40kPaの条件下で30分間かけてアセトンを減圧留去することで目的の30質量%担持量をもったセルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)担持型充填剤を得た。

④作製充填剤からのHPLC用充填カラム作製

上記③で作製したセルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）担持型充填剤を、長さ 25 cm および内径 0.46 cm のステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

（合成例3）

担持量 20 質量%であるセルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）担持充填剤からなる HPLC カラムの作製

①シリカゲル表面処理

合成例1の①と同じ方法によって表面処理を行った。

②セルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）の合成

合成例1の②と同じ方法によってセルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）を合成した。

③担持量 20 質量%であるセルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）のシリカゲル担持充填剤の作製

上記②で得たセルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）100 g をアセトン 600 ml に溶解させ、このポリマードープを均一に①のシリカゲル 400 g に塗布した。塗布後、40 °C および 40 kPa の条件下で 30 分間かけてアセトンを減圧留去することで目的の 20 質量% 担持量をもったセルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）担持型充填剤を得た。

④作製充填剤からの HPLC 用充填カラム作製

③で作製したセルロース トリス（4-クロロフェニルカルバメート）担持型充填剤を、長さ 25 cm および内径 0.46 cm のステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

（実施例1）

合成例1作製カラム及び充填剤を使用した保持容量比の測定と擬似移動床式クロマトグラフィー分離

液体クロマトグラフ装置を用いて、合成例1で作製したHPLC用カラムにより(I)で示される(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシー-6-ヘプテン酸エチルの分析を行った。分析条件及び分析の結果得られた保持容量比を表1に記載した。クロマトグラムを図3に示した。

合成例1で作製した充填剤を8本のΦ1.0cm×L10cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置に取り付け、分取を行った。操作条件を下記に記した。小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置運転の結果得られた前成分(Raffinate)の光学純度、後成分(Extract)の光学純度及び前成分の生産性を表2に記載した。

移動相:n-ヘキサン/2-プロパノール=68/32(v/v)、

カラム温度:40°C、

Feed流速:1.15 ml/min.、

Raffinate流速:2.97 ml/min.、

Extract流速:10.43 ml/min.、

Eluent流速:12.24 ml/min.、

Step time:1.5 min.、

Feed濃度:20 (mg/ml-移動相)、

Zone-I流速:14.40 ml/min.、

Zone-II流速:3.97 ml/min.、

Zone-III流速:5.13 ml/min.、

Zone-IV流速:2.16 ml/min.、

(実施例2)

合成例2作製カラム及び充填剤を使用した保持容量比の測定と擬似移動床式クロマトグラフ分離

クロマトグラフィー分離

液体クロマトグラフ装置を用いて、合成例2で作製したHPLC用カラムにより(I)で示される(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシー-6-ヘプテン酸エチルの分析を行った。分析条件及び分析の結果得られた保持容量比を表1に記載した。クロマトグラムを図4に示した。

合成例2で作製した充填剤を8本のΦ1.0cm×L10cmのステンレス製カラムにスラリ充填法で充填し、小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置に取り付け分取を行った。操作条件は下記に記した。小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置運転の結果得られた前成分(Raffinate)の光学純度、後成分(Extract)の光学純度及び前成分の生産性を表2に記載した。クロマトグラムを図4に示した。

移動相:n-ヘキサン/2-プロパノール=68/32(v/v)、

カラム温度:40°C、

Feed流速:1.18 ml/min.、

Raffinate流速:4.59 ml/min.、

Extract流速:17.15 ml/min.、

Eluent流速:20.56 ml/min.、

Step time:1.5 min.、

Feed濃度:20 (mg/ml-移動相)、

Zone-I流速:23.58 ml/min.、

Zone-II流速:6.43 ml/min.、

Zone-III流速:7.61 ml/min.、

Zone-IV流速:3.02 ml/min.、

(比較例1)

合成例1作製カラム及び充填剤を使用した保持容量比の測定と擬似移動床式クロマトグラフィー分離

液体クロマトグラフ装置を用いて、合成例1で作製したHPLC用カラムにより(I)で示される(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシー-6-ヘプテン酸エチルの分析を行った。分析条件及び分析の結果得られた保持容量比を表1に記載した。クロマトグラムを図5に示した。

合成例1で作製した充填剤を8本のφ1.0cm×L10cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置に取り付け分取を行った。操作条件を下記に記した。小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置を運転した結果、得られた前成分(Raffinate)の光学純度、後成分(Extract)の光学純度及び前成分の生産性を表2に記載した。

移動相:n-ヘキサン/2-プロパノール=55/45(v/v)、

カラム温度:40℃、

Feed流速:0.59 ml/min.、

Raffinate流速:1.90 ml/min.、

Extract流速:6.55 ml/min.、

Eluent流速:7.87 ml/min.、

Step time:1.5 min.、

Feed濃度:20 (mg/ml-移動相)、

Zone-I流速:9.43 ml/min.、

Zone-II流速:2.88 ml/min.、

Zone-III流速:3.46 ml/min.、

Zone-IV流速:1.56 ml/min.、

(比較例2)

合成例2作製カラムを使用した保持容量比の測定

液体クロマトグラフ装置を用いて、合成例2で作製したHPLC用カラムにより(I)で示される(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4

（フルオロフェニル）キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの分析を行った。分析条件及び結果を表1に記載した。クロマトグラムを図6に示した。

図6に見られるように、本分析条件ではエナンチオマー分離を行うことはできなかった。

（比較例3）

合成例3作製カラム及び充填剤を使用した保持容量比の測定と擬似移動床式クロマトグラフィー分離

液体クロマトグラフ装置を用いて、合成例3で作製したHPLC用カラムにより(I)で示される(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの分析を行った。分析条件及び分析の結果得られた保持容量比を表1に記載した。クロマトグラムを図7に示した。

合成例1で作製した充填剤を8本のΦ1.0cm×L10cmのステンレス製カラムにスラリ一充填法で充填し、小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置に取り付け、分取を行った。操作条件を下記に記した。小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置を運転した結果、得られた前成分(Raffinate)の光学純度、後成分(Extract)の光学純度及び前成分の生産性を表2に記載した。

移動相:n-ヘキサン/2-プロパノール=68/32(v/v)、

カラム温度:40°C、

Feed流速:1.05 ml/min.、

Raffinate流速:2.59 ml/min.、

Extract流速:9.32 ml/min.、

Eluent流速:10.86 ml/min.、

Step time : 1.5 min. ,

Feed濃度 : 20 (mg/ml - 移動相) ,

Zone-I流速 : 12.80 ml/min. ,

Zone-II流速 : 3.48 ml/min. ,

Zone-III流速 : 4.53 ml/min. ,

Zone-IV流速 : 1.94 ml/min.

表1

| | カラム | 担持量 (質量%) | 分析条件 | k'_1, k'_2 | クロマト グラム |
|------|--------|--------------|------|--------------|-------------|
| 実施例1 | 合成例1作製 | 24 | ① | 1.06, 1.49 | 図3 |
| 実施例2 | 合成例2作製 | 30 | ① | 1.74, 2.36 | 図4 |
| 比較例1 | 合成例1作製 | 24 | ② | 0.51, 0.68 | 図5 |
| 比較例2 | 合成例1作製 | 30 | ③ | 0.88, - | 図6 |
| 比較例3 | 合成例3作製 | 20 | ① | 0.91, 1.26 | 図7 |

分析条件

① 移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 68/32、流速 : 1.0ml/min、温度 : 40 °C、検出 : 254nm、打込み量 : 1.5mg/ml(移動相) × 2.5 μl

② 移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 55/45、流速 : 0.5ml/min、温度 : 40 °C、検出 : 254nm、打込み量 : 1.5mg/ml(移動相) × 2.5 μl

③ 移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 55/45、流速 : 1.0ml/min、温度 : 40 °C、検出 : 254nm、打込み量 : 1.5mg/ml(移動相) × 2.5 μl

k' は下式から算出した。

$k' = (v - v_0) / v_0$ 、 v_0 はTri-tert-butylbenzeneの保持容量、 v は当該溶質成分の保持容量。

表2

| | 実施例1 | 実施例2 | 比較例1 | 比較例2 | 比較例3 |
|---|------|------|------|-----------------|------|
| 移動相 | ① | ① | ② | ② | ① |
| Raffinate ^{*1} 光学純度 (%ee) | 99.5 | 99.4 | — | — ^{*4} | 99.5 |
| Extract ^{*2} 光学純度 (%ee) | 94.7 | 94.8 | — | — ^{*4} | 94.6 |
| 生産性 ^{*3} (kg-Rac./kg-CSP/day) | 0.88 | 0.90 | 0.45 | — ^{*4} | 0.80 |

移動相

① : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 68/32 (v/v)、

② : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 55/45 (v/v)

*1 : 前成分、

*2 : 後成分、

*3 : 充填剤1kgあたり1日に処理可能なラセミ体質量(kg)、

*4 : 単カラムにおいて分離しなかったため小型擬似移動床式クロマトグラフ分取装置を用いた分取は実施せず。

産業上の利用可能性

この発明によると、優れた光学分割能力を有する充填剤を光学分割用充填剤として使用することによって、連続的にかつ生産性よく光学活性な(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシー-6-ヘプテン酸エチルの擬似移動床式クロマト分離方法を提供することができ、工業的に大幅なコストダウンができる。

請求の範囲

1. 7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの光学異性体混合物を、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)を担体に、セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)と担体との合計質量に対して少なくとも23質量%の割合で担持させてなる液体クロマトグラフィー用充填剤を使用する擬似移動床式クロマトグラフィーにより、以下の式により算出される保持容量比k₁'および／またはk₂'の値が少なくとも1となる条件で、分離することを特徴とする光学活性な(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法。

$$k_1' = (v_1 - v_0) / v_0$$

$$k_2' = (v_2 - v_0) / v_0$$

(ただし、v₁およびv₂は各光学異性体の溶質成分の保持容量を表し、v₀はデッドボリュームを表す。)

2. セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)は、そのセルロースの数平均重合度が少なくとも5である前記請求項1に記載の光学活性な(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法。

3. セルローストリス(4-クロロフェニルカルバメート)は、その4-クロロフェニルカルバメートの導入率が10～100%である前記請求項1に記載の光学活性な(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法。

4. 担体が、多孔質無機担体である前記請求項1に記載の光学活性な（3R, 5S, 6E）-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法。
5. 担体が、シリカゲルである前記請求項1に記載の光学活性な（3R, 5S, 6E）-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸エチルの製造方法。

図 1

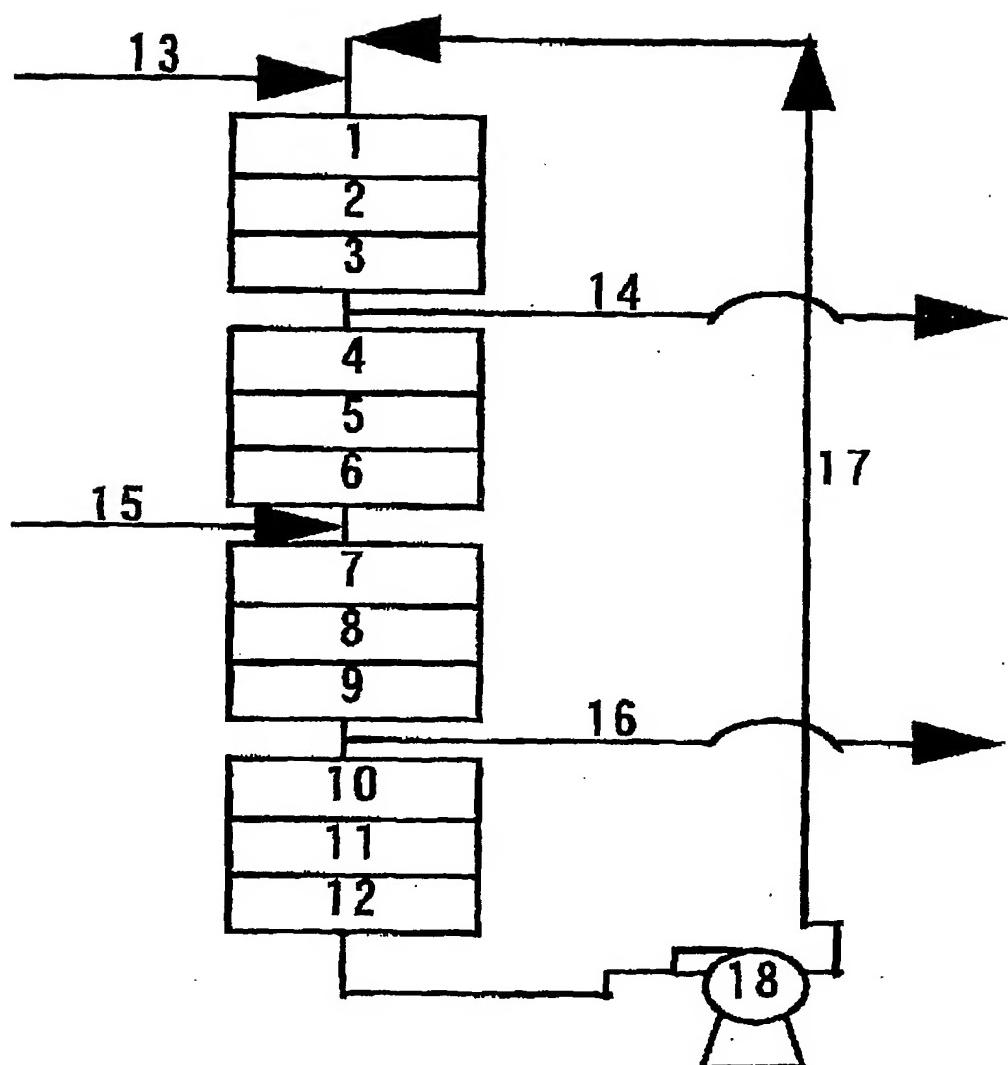


図 2

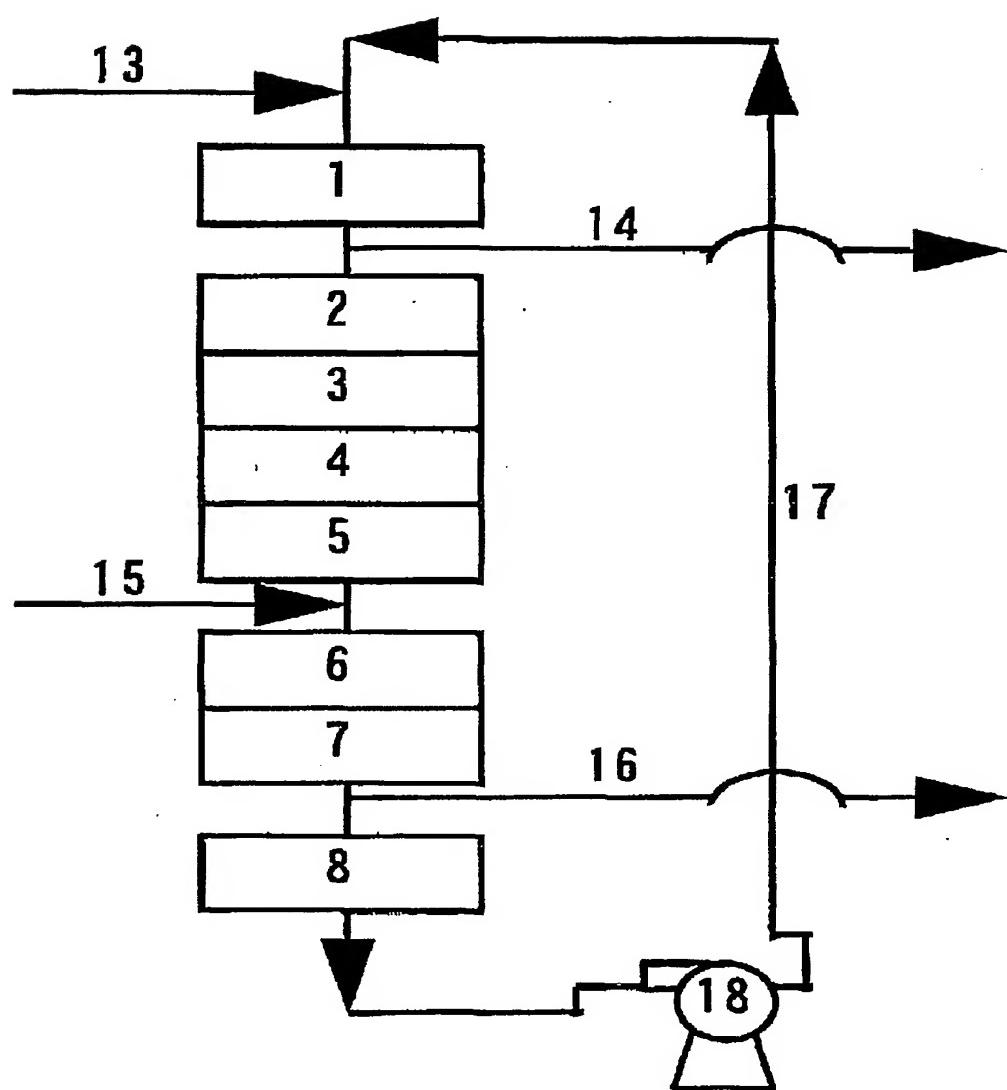


図 3

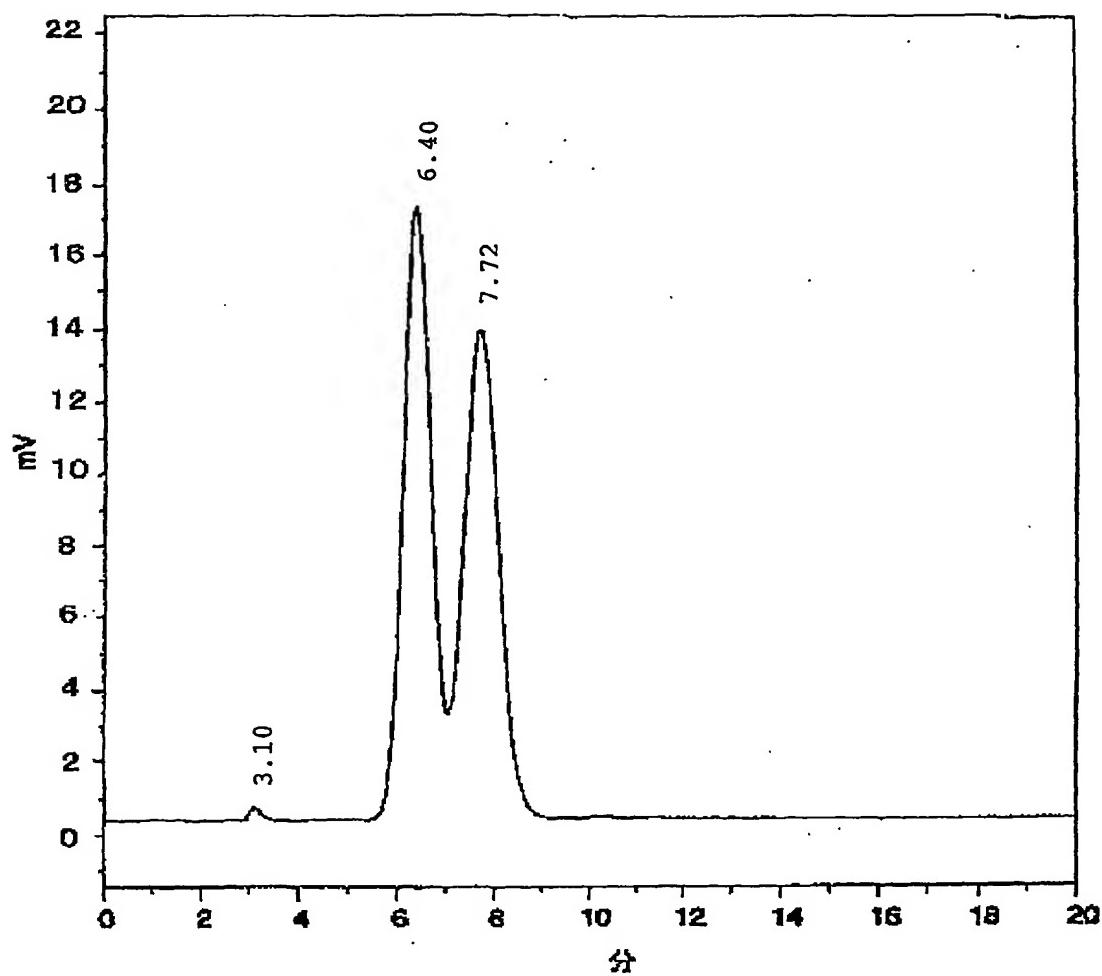


図 4

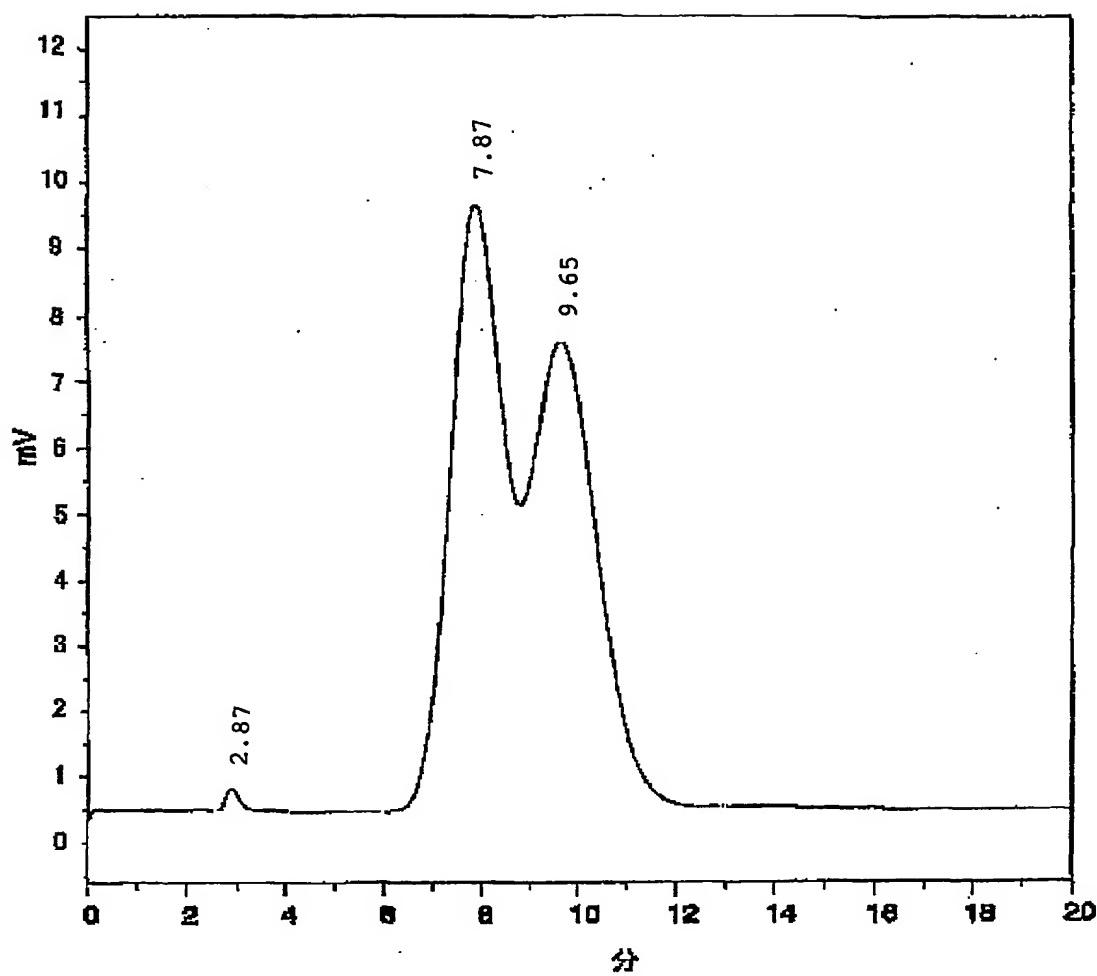


図 5

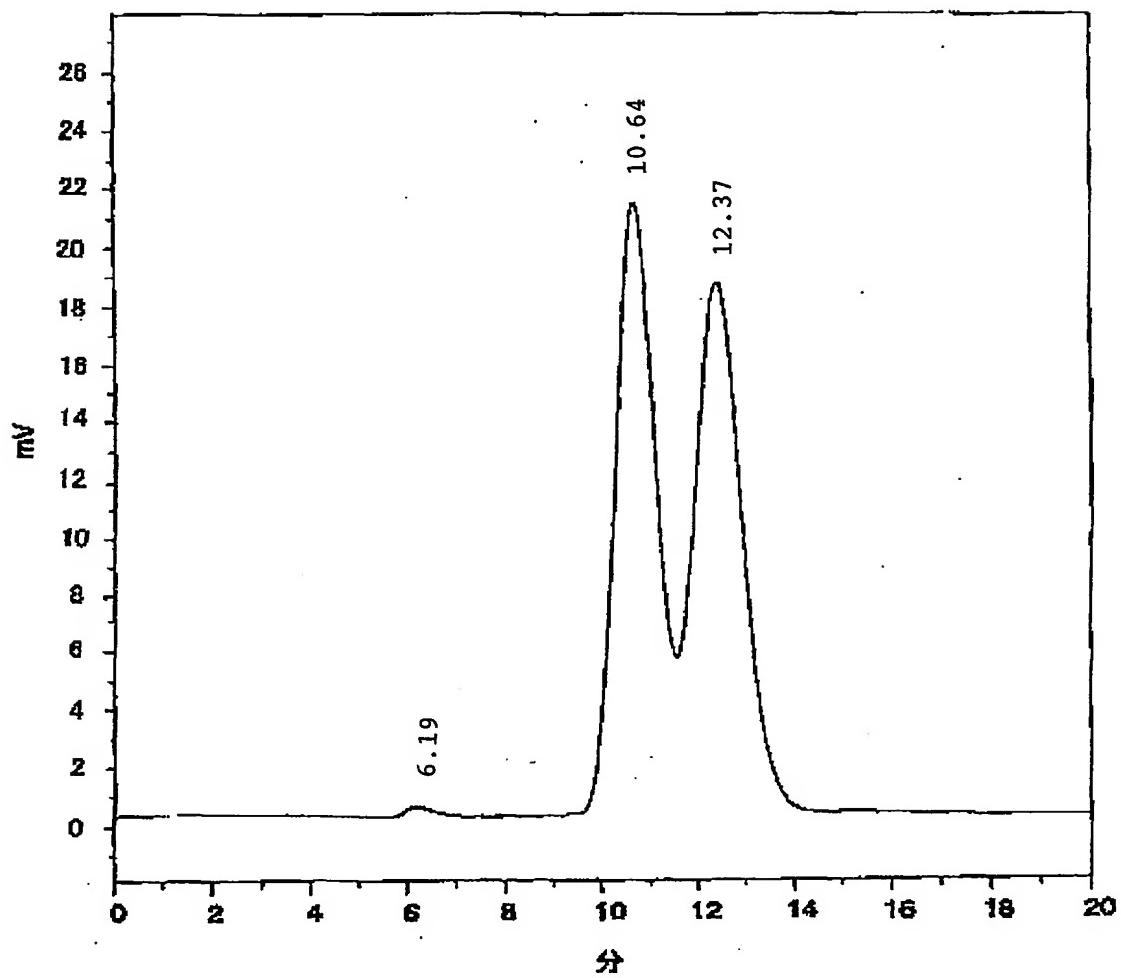


図6

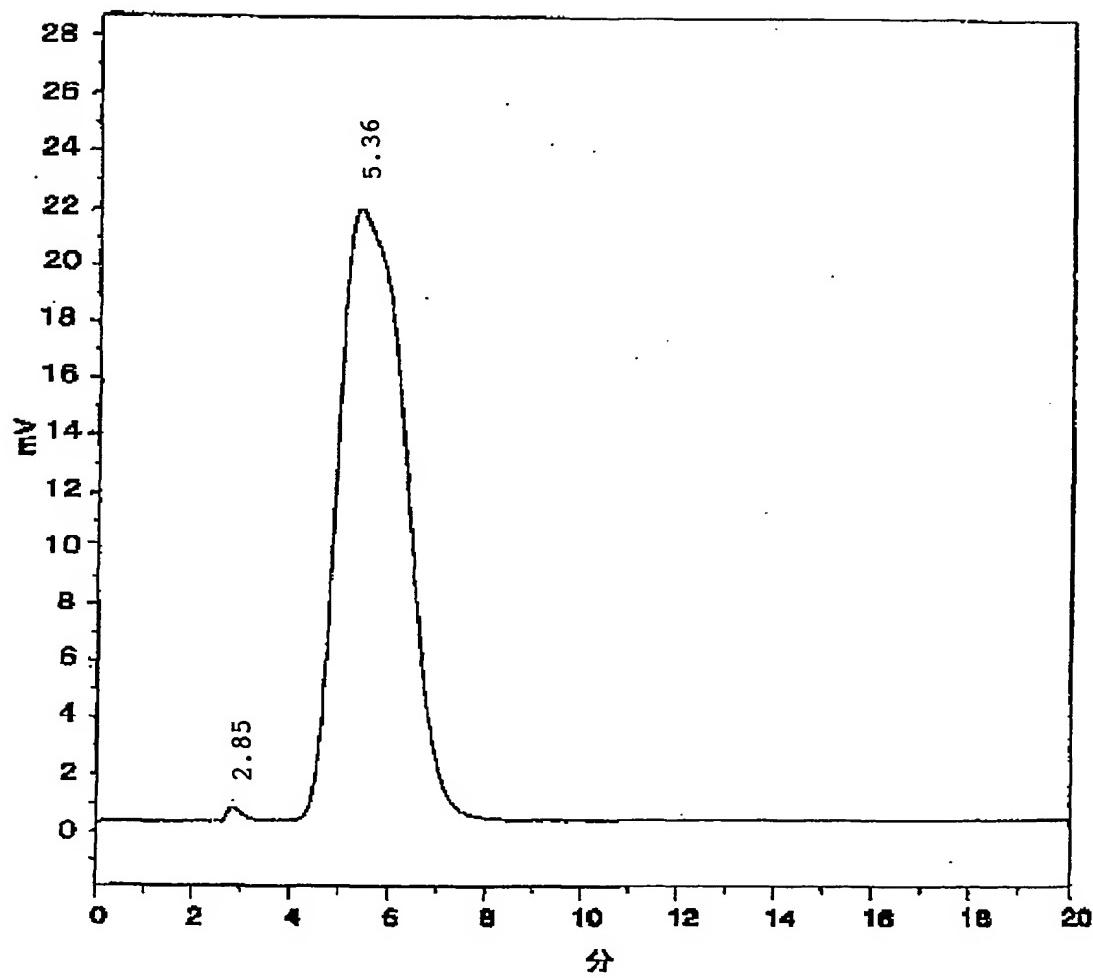
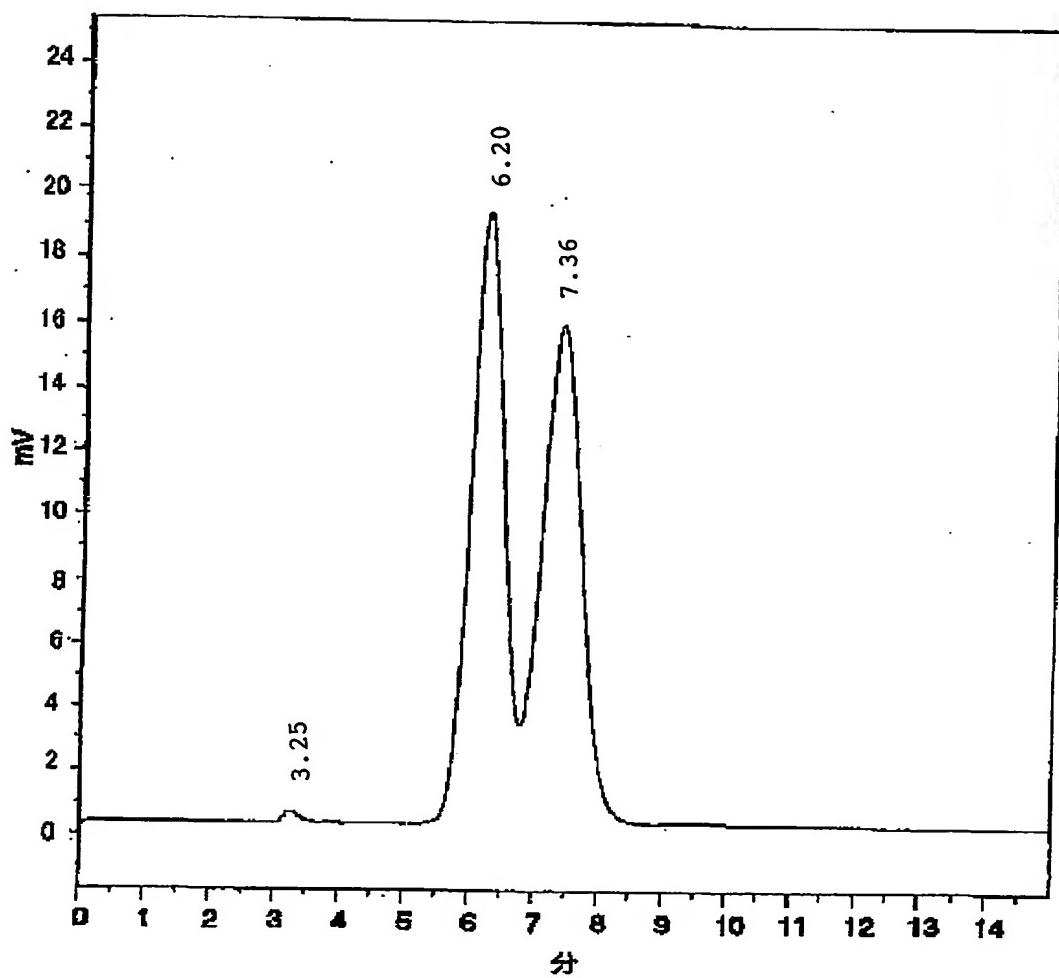


図 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ C07D215/14, C07B57/00, G01N30/48, B01D15/08 // A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ C07D215/14, C07B57/00, G01N30/48, B01D15/08, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | EP 747341 A1 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 11 December, 1996 (11.12.96), Full text; esp., page 6, line 59 to page 7, line 1; working Examples 1, 8, 9 & WO 95/23125 A1 & JP 07-522251 A & KR 97701165 A & US 5939552 A | 1-5 |
| A | NAGAMATSU, S. et al., Chiral separation of a pharmaceutical intermediate by a simulated moving bed process, J. Chromatogr., A, (1999), Vol.832, pp.55-65 | 1-5 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| "A" | Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" | document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

Date of the actual completion of the international search
28 December, 2001 (28.12.01)Date of mailing of the international search report
22 January, 2002 (22.01.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/09000

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07D 215/14, C07B 57/00, G01N 30/48, B01D 15/08 //
A61K 31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07D 215/14, C07B 57/00, G01N 30/48, B01D 15/08,
A61K 31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | EP 747341 A1 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1996.12.11 全文、特に第6頁第59行から第7頁第1行及び実施例1, 8, 9参照 &WO 95/23125 A1 &JP 07-522251 A &KR 97701165 A &US 5939552 A | 1-5 |
| A | NAGAMATSU, S. et al., Chiral separation of a pharmaceutical intermediate by a simulated moving bed process, J. Chromatogr., A, (1999), Vol. 832, p. 55-65 | 1-5 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 28.12.01 | 国際調査報告の発送日 22.01.02 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492  4 P 9638 |